NOTE
SUR L'ACTION THÉRAPEUTIQUE
DE
L'APOMORPHINE

PAR

M. LE DOCTEUR DUJARDIN-BEAUMETZ
Médecin des hôpitaux

EXTRAIT DU BULLETIN DE THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE ET CHIRURGICALE
numéro du 30 *octobre* 1874



PARIS
LIBRAIRIE OCTAVE DOIN
PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 19
—
1874

NOTE

SUR L'ACTION THÉRAPEUTIQUE

DE

L'APOMORPHINE

Depuis quelque temps l'attention des médecins est appelée sur un nouveau produit résultant de la décomposition de certains alcaloïdes de l'opium, et dont les propriétés vomitives, surtout par la voie hypodermique, ont été appliquées à la thérapeutique. Nous avons pu juger nous-même de la valeur de ce nouveau médicament à l'hôpital de la Pitié dans les différents services dont nous avons été chargé cette année, et c'est le résultat de ces recherches qui servira de base à ce travail.

L'apomorphine, entrevue pour la première fois en 1845 par Arppe, puis mieux étudiée en 1848 par Laurent et Gerhardt, fut définitivement connue en 1869 par deux médecins anglais, Matthiesen et Wright, qui, les premiers, reconnurent son action vomitive. Depuis cette époque, de nombreux travaux ont été publiés sur ce médicament, et nous pouvons aujourd'hui donner une histoire à peu près complète de cette nouvelle substance (1).

L'apomorphine ($C^{17}H^{17}AzO^{2}$) est de la morphine ($C^{17}H^{19}AzO^{3}$) qui a perdu 1 équivalent d'eau ($C^{17}H^{17}AzO^{2}+H^{2}O=C^{17}H^{19}AzO^{3}$).

Cette morphine déshydratée s'obtient en chauffant à la température de 140 à 160 degrés, dans un tube fermé, de la morphine avec de l'acide chlorhydrique ; le corps qui résulte de cette action, et qui ne représente que 10 à 15 pour 100 de la morphine employée, est une poudre blanche très-facilement décomposée : c'est l'apomorphine, qui s'obtient encore en traitant de la même façon

(1) Comparer et consulter : Arppe, *Liebig's Annalen der Chemie und Pharmacie*, t. LV, p. 96 ; — Laurent et Gerhardt, *Journal de pharmacie et de chimie*, 3e série, t. XIV, p. 303 ; — Matthiesen et Wright, *Chem. News*,

la codéine ; il résulte de cette réaction du chlorure de méthyle et de l'apomorphine :

$$C^{17}H^{17}(CH^3)HAzO^3 + HCl = CH^3Cl + H^2O + C^{17}H^{17}AzO^2.$$

Codéine. Chlorure de méthyle. Apomorphine.

Cette apomorphine ainsi obtenue, et que l'on a appelée aussi *apocodéine*, aurait, d'après Heckel, une action émétique beaucoup plus faible que l'apomorphine provenant de la morphine.

M. le professeur Gubler a rapproché l'action de l'apomorphine de celle que l'on obtient d'une espèce américaine de la famille des papavéracées, la *sanguinaria canadensis;* il y aurait

t. XIX, p. 289 et 302, et *Bulletins de la Société chimique*, 1869, t. XII, p. 484 et 485 ; — Gée, *Note on Apomorphin*, in *Saint-Barth. Hosp. Rep.*, 1869, t. VI ; — Wickl. Legg, *Observat. on the Physiologie*, in *Saint-Barth. Hosp. Rep.*, t. VI ; — Harnack, *Archiv für experiment. Pathol. und Pharm.*, Kebs et Naunym, vol. II, p. 254 ; — Mayer, *Berichte der deutschen Chem. Gesellschaft in Berlin*, t. IV, n° 2 ; — Siebert, *Untersuchungen über die physiol. Wirkungen des Apomorph.*, dissert. inaug., Dorpat, 1871 ; — Pierce, *Notes on Apomorphin.*, in *the British Medical Journal*, 1870 ; — Riegel et Bœhm, *Unters. über die brechenewengende Wirkung des Apomorph.*, in *Arch. für klin. Med.*, 1871 ; — Max Quehl, *Ueber physiol. Wirkungen des Apomorph.*, dissert., Halle, 1872 ; — Kœhler, congrès de Leipzig, *Deutsche Klin.*, p. 35 et 36 ; *Revue des sciences médicales*, t. I, p. 302 ; — Loeb, *Ueber den Gebrauch. des Apomorph.*, in *Berl. klin. Wochenschr.*, 1872 ; — Moertz, *Beitræge zur Prakt.*, in *Vierteljahrschr für Heilkunde*, 1872, t. III ; *Revue des sciences médicales*, t. I, 855 ; —Blaser, *Ueber die Haltbarnest des Apomorph.*, in *Arch. für Pathol.*, 1872, ; — Gellhorn, *Anwendung. des Apomorph.*, in *Psychiat. Zeitschr.*, 1873 ; — Nothnagel, *Lehrbuch der Artnesmittel*, 1871 ; — Husemann, *Die Pflanzenstoffe in chem., physiol., pharm. und toxic. Hinsicht*, 1871 ; — de Meyer, *Bulletins de la Société royale de pharmacie*, Bruxelles, 1872 ; — Moeller, *Bulletins de l'Académie de médecine de Belgique*, t. VIII, 3e série ; — Gubler, *Commentaires thérapeutiques*, 2e édit., p. 259 ; — Heckel, *Histoire des nouveaux agents médicamenteux*, p. 88 ; — Juratz, *Centralblat für die medicinisch. Wissenschaften*, 4 juillet 1874 ; — Bourgeois, *De l'apomorphine*, thèse de Paris, 1874, n° 19, et *Bulletin de Thérapeutique*, t. LXXXVI, p. 236 ; — Routy, *De l'apomorphine*, thèse de Paris, 1874, n° 437 ; — Carville, Raymond et Chouppe, *Société de biologie*, 1874 ; — David, *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 24 avril 1874, p. 537, et *Bulletin de Thérapeutique*, t. LXXXVII, p. 231 ; — Oberlin, *Sur l'apomorphine*, dans *Revue médicale de l'Est*, août 1874, p. 98 ; — Henri Huchard, *De l'apomorphine*, dans *Union médicale*, octobre 1874, p. 493.

non-seulement identité d'action entre la *sanguinaria* et l'apomorphine, mais encore une grande analogie comme composition.

La seule combinaison d'apomorphine employée en médecine est son chlorhydrate ($C^{17}H^{17}AzO^{2},HCl$). Ce sel, dont le prix de revient varie de 4 à 5 francs le gramme, se présente sous la forme d'une poussière cristalline et légèrement grisâtre ; sa pureté est en rapport avec son degré de cristallisation et sa blancheur. Le chlorhydrate d'apomorphine dont nous nous sommes servi provenait de deux origines différentes : l'un nous avait été envoyé par Macfarlan (d'Edimbourg), l'autre nous avait été remis par M. Frédéric Wurtz, chef des travaux chimiques à la Pharmacie centrale de France ; ils nous ont donné des résultats identiques.

Ce sel se dissout difficilement dans l'eau, et cette solution, exposée à l'air, prend une teinte verdâtre qui passe, au bout d'un certain temps, au vert-émeraude en se recouvrant d'une légère pellicule irisée ; dans ce dernier état la solution paraît perdre en grande partie son action vomitive, aussi tous les auteurs sont-ils d'accord pour conseiller l'emploi de solutions récemment faites.

On a aussi recommandé, pour empêcher cette rapide altération des solutions de chlorhydrate d'apomorphine, de dissoudre ce corps soit dans la glycérine, soit dans des solutions sucrées.

L'élévation de la température rend la solution du sel plus facile; mais, quelque soin que nous ayons pris pour faire ces solutions, jamais, dans nos applications thérapeutiques, nous ne sommes arrivé à une complète disparition de la poudre cristalline dans l'eau.

Voici d'ailleurs comment nous procédions :

Dans la quantité d'eau tiède que pouvait contenir notre seringue à injections sous-cutanées, nous faisions dissoudre la dose d'apomorphine que nous allions injecter (de 5 à 10 milligrammes); puis, sans attendre la complète dissolution du chlorhydrate d'apomorphine, nous pratiquions l'injection. Il faut d'ailleurs reconnaître que cette solution insuffisante n'a aucune action irritante locale, et jamais, dans les vingt observations que nous avons recueillies à ce sujet, nous n'avons observé, le lendemain de l'in-

jection, aucune trace de cette dernière ; chez les animaux que l'on sacrifie immédiatement après l'injection on n'observe, d'après Siebert, qu'une légère coloration verdâtre de la surface interne de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané.

Le point où se fait l'injection ne paraît avoir aucune influence sur l'action vomitive du médicament ; dans nos observations c'est toujours au membre supérieur, et en particulier à la face dorsale de l'avant-bras, que ces injections, qui ne produisent jamais aucune douleur, ont été faites.

La dose, dans nos cas, a varié entre 5 et 10 milligrammes, nous ne l'avons jamais dépassée ; les vomissements sont en rapport avec la quantité d'apomorphine injectée, et tandis que chez l'homme 2 ou 3 milligrammes produisent des nausées sans vomissements, 3 centigrammes, au contraire, comme M. le docteur Bourgeois l'a fait sur lui-même, amènent des vomissements rapides et répétés joints à des efforts considérables et à une fatigue extrême.

Cet expérimentateur avait émis l'opinion que l'apomorphine n'était pas toxique, ce qui n'est pas absolument exact, car chez les animaux, lorsqu'on dépasse certaine dose, 20 à 40 centigrammes par exemple pour le chien, on voit survenir une période d'agitation et de mouvements de rotation que Kœhler, Moeller, Quehl et David ont fort bien décrite et qui se termine par la mort ; on voit donc que l'apomorphine peut être toxique, mais à très-forte dose.

Quoique dans nos expériences nous n'ayons usé de l'apomorphine que par la voie hypodermique, il est bon de noter ici que quelques médecins, et en particulier Quehl et Siebert, ont conseillé d'employer ce médicament soit par la bouche, soit par le rectum ; dans ce cas la dose est trois fois plus forte que pour l'injection hypodermique, il faut 3 centigrammes pour produire les vomissements ; récemment Juratz a même formulé une potion expectorante à base d'apomorphine dont voici la composition :

Chlorhydrate d'apomorphine.	1 à 3 centigrammes.
Eau distillée.	120 grammes.
Acide chlorhydrique.	5 gouttes.
Sirop simple	30 grammes.

A prendre deux cuillerées à bouche par heure.

L'action vomitive de l'apomorphine ne paraît pas s'épuiser chez le même individu, et l'on peut citer à ce propos l'expérience si curieuse de Siebert, qui pendant quinze jours injecta à un chien, et toujours en produisant des vomissements, 1 milligramme d'apomorphine ; le quinzième jour on donna 10 milligrammes et l'animal vomit pendant quarante-cinq minutes. Une semaine après on reprit l'expérience dans les mêmes conditions et elle donna les mêmes résultats.

Chez nos malades, les vomissements se sont produits de cinq à quinze minutes après l'injection du médicament, et cette différence résulte de la quantité d'apomorphine employée et des conditions inhérentes aux malades ; plus la quantité de médicament est forte, plus l'action vomitive est rapide ; la rapidité de l'absorption a aussi une influence marquée, et il nous a semblé que chez les personnes âgées, où l'absorption cutanée est moins active, l'action vomitive se faisait plus attendre que chez les jeunes sujets.

Immédiatement après la piqûre, nous avions soin de donner aux malades de l'eau tiède en certaine quantité, comme après l'administration des vomitifs ordinaires ; à la suite de l'injection de 10 milligrammes d'apomorphine, les vomissements, qui sont précédés de nausées, se font sans douleur et se produisent sans grands efforts en se renouvelant quatre à cinq fois pendant une demi-heure à une heure, après l'introduction de l'apomorphine.

Lorsqu'on interroge les malades qui ont déjà pris soit du tartre stibié, soit de l'ipéca, pour savoir s'ils trouvent une différence avec l'action de l'apomorphine, ils reconnaissent que ce vomitif est moins pénible que les précédents. Dans aucun cas nous n'avons observé de diarrhée.

Immédiatement après les vomissements, tous les malades sans exception ont éprouvé un besoin invincible de sommeil. Ce fait, déjà signalé par le docteur Routy, et que l'on retrouve consigné dans les observations de Bourgeois, Fiouppe, Raymond, etc., ne nous a jamais fait défaut. On a attribué ce symptôme d'une part à l'impureté du chlorhydrate d'apomorphine, d'autre part à la fatigue produite par les vomissements ; nous ne partageons nullement cette manière de voir, car, dans nos observations, nous avons usé de produits absolument purs, et cette tendance à la

somnolence, bien différente de celle que l'on observe après l'administration des autres vomitifs, s'est toujours produite.

Ces phénomènes rapprocheraient plus qu'on ne le pense, au point de vue de l'action thérapeutique, l'apomorphine de la morphine. Cette dernière, en effet, lorsqu'elle est injectée, même à faible dose, chez certaines personnes, amène toujours des vomissements ; seulement, ce qui est l'exception pour la morphine deviendrait la règle pour l'apomorphine.

Ce sommeil, d'ailleurs, est réparateur, et après les vomissements il calme le malade, qui, à son réveil, se trouve grandement soulagé ; c'est donc une action favorable et qu'il faut porter à l'actif de ce nouveau médicament.

Les observateurs ont noté avec soin l'action que produisait l'apomorphine sur les différents appareils ; mais la respiration, la circulation et la températnre ne paraissent que modifiées par les efforts de vomissements.

L'apomorphine, introduite par la voie hypodermique, ne produit pas toujours le vomissement ; il est des cas, qu'il est important de spécifier, où l'action vomitive fait défaut. David a constaté que chez les animaux plongés dans le sommeil anesthésique soit par les inhalations de chloroforme, soit par les injections sous-cutanées et intra-veineuses de chloral, il n'y avait pas de vomissements ; mais, au réveil, ils reparaissaient avec la même force, la même intensité que sur l'animal sain ; nous avons reproduit ses expériences sur les chiens et nous en avons constaté la parfaite exactitude. La morphine injectée à haute dose (3 centigrammes pour un chien), toujours suivant David, aurait le même effet que le chloroforme et le chloral : elle empêcherait les vomissements. C'est là un fait important à noter et qui montrerait que, dans l'empoisonnement par la morphine, on ne peut se servir comme vomitif de l'apomorphine.

Deux fois, dans nos recherches, les vomissements après l'injection de 1 centigramme d'apomorphine ne se sont pas produits. Il s'agissait dans ces deux cas de broncho-pneumonie grave, arrivée à la période ultime. Nous espérions par ce moyen amener un léger soulagement dans la respiration et dégager les voies bronchiques obstruées par les mucosités. Notons que dans ces deux faits la mort est survenue par suite des progrès de l'asphyxie deux à trois heures après l'injection. Dans ces cas d'insuccès, il

faut donc invoquer le défaut d'absorption chez des malades à la dernière extrémité et probablement aussi la diminution de vitalité des centres nerveux. Cependant, sur ce dernier point, nous n'oserions pas être aussi affirmatif, car on ignore encore comment l'apomorphine fait vomir ; nous savons seulement, grâce aux expériences de Chouppe et David, que, contradictoirement aux faits avancés par Quehl, chez les animaux auxquels on a coupé les deux pneumogastriques, les vomissements par l'apomorphine se produisent encore. La tartre stibié aurait dans la même circonstance les mêmes résultats, tandis que l'émétine au contraire ne pourrait produire les vomissements chez des animaux auxquels on a coupé les pneumogastriques.

D'après David, l'asphyxie à peu près complète et prolongée pendant plus d'un quart d'heure n'aurait aussi aucune influence sur l'action du chlorhydrate d'apomorphine ; ce fait mérite confirmation. Le temps nous a manqué pour reproduire cette expérience, qui présente une réelle importance au point de vue des applications thérapeutiques.

Mais il nous a paru démontré, d'après les faits observés sur nos deux malades, qu'il ne fallait pas compter sur l'action de l'apomorphine aux périodes ultimes des maladies, et il est à craindre qu'il n'en soit ainsi dans les empoisonnements graves qui s'accompagnent d'un état comateux très-profond, et où il faudra avoir toujours recours, pour vider l'estomac, à la pompe stomacale.

Les 20 observations où nous avons employé les injections hypodermiques de chlorhydrate d'apomorphine se divisent ainsi : 3 cas de pneumonie, 4 cas d'amygdalite et 13 cas d'embarras gastrique.

Dans la broncho-pneumonie, nous avons employé l'apomorphine comme expectorant ; on sait combien, dans cette maladie, les vomitifs sont souvent infidèles en produisant la diarrhée sans amener de vomissements. L'apomorphine, qui ne paraît avoir aucune action irritante sur le tube digestif, nous paraissait donc indiquée, et les résultats obtenus n'ont point trompé notre attente ; mais nous avons montré qu'il ne fallait pas attendre les dernières périodes de cette maladie pour pratiquer ces injections sous-cutanées.

Dans l'amygdalite, l'apomorphine rend des services ; on évite

par ce moyen les difficultés qu'éprouvent les malades à avaler, et les résultats sont tout aussi avantageux qu'avec toute autre méthode vomitive.

Quant à l'embarras gastrique, il faut ici faire une distinction : quand il s'agit d'un cas léger, l'apomorphine se montre l'égale de l'ipéca et du tartre stibié; mais dans les cas plus intenses, où le trouble apporté aux fonctions de la muqueuse du tube digestif ne se localise pas seulement à l'estomac, mais s'étend plus ou moins loin, il nous a semblé que l'apomorphine était inférieure à l'ipéca et au tartre stibié. Cette différence d'action nous paraît résider tout entière dans l'action toute locale que produisent ces deux corps sur les muqueuses enflammées, action qui fait défaut lorsqu'on use des injections hypodermiques d'apomorphine.

Existe-t-il des contre-indications à l'emploi de l'apomorphine? Jusqu'ici les auteurs n'en ont point formulé. Cependant un cas, dont nous avons été témoin, montre qu'il faut faire peut-être quelques réserves.

Voici l'observation abrégée de ce fait :

Bieuvron, garçon boucher, âgé de quarante-quatre ans, entre, le 25 août, à la salle Saint-Athanase, n° 7, hôpital de la Pitié.

Cet homme, alcoolique et ayant de l'albuminurie, présentait tous les symptômes d'un catarrhe stomacal très-prononcé. On lui injecte à neuf heures trente-neuf minutes, à la partie antérieure du bras droit, 1 centigramme de chlorhydrate d'apomorphine. L'injection donne lieu à un certain écoulement de sang, et il se fait un thrombus sous la peau. Immédiatement après l'injection, sueurs et nausées. A neuf heures quarante minutes, vomissement par jets d'une certaine quantité de liquide contenant de la bile. A neuf heures quarante-quatre minutes, syncope subite, le pouls devient insensible, la respiration est à peine appréciable ; pâleur livide de toute la peau, qui se couvre d'une sueur froide qui devient très-abondante. A neuf heures cinquante minutes, la respiration est toujours lente, le pouls lent et faible, la bouche est entr'ouverte, perte absolue de la sensibilité et de l'intelligence. A dix heures quinze minutes, le collapsus est complet, pouls et respiration lents. On électrise fortement le malade. Sous l'influence de courants énergiques la circulation s'active, la figure se colore, les yeux s'entr'ouvrent et le malade revient à lui. A onze heures, il ne reste plus trace de la syncope. Le malade, interrogé s'il a déjà eu des attaques semblables, répond négativement.

Ce malade a succombé un mois après aux suites de son albu-

minurie, et l'autopsie a permis de constater une pachyméningite des plus nettes sans hémorrhagie méningée.

Ce cas, comme on le voit, est des plus obscurs ; c'est la seule fois dans toutes nos observations où l'injection d'apomorphine ait été faite involontairement dans une veinule. Cette circonstance a-t-elle été pour quelque chose dans la syncope observée, ou faut-il plutôt admettre que, sous l'influence du vomitif, il se sera produit une congestion cérébrale passagère, congestion facilement expliquée par l'état des méninges de notre malade, ou bien encore y a-il eu simple coïncidence ? Nous ne saurions rien affirmer ; mais nous sommes porté à croire que les effets toxiques de l'apomorphine ne sont pour rien dans ce cas, et que les accidents produits auraient eu lieu sous l'influence de tout autre vomitif ; nous ne tirerons de ce fait que cette seule conclusion pratique, qu'il faut éviter de faire directement l'injection dans une veine.

En résumé donc le chlorhydrate d'apomorphine, introduit par la voie hypodermique à la dose de 5 à 10 milligrammes, est un vomitif rapide, puissant, dont l'action ne paraît pas diminuer par l'usage et qui ne paraît provoquer aucune irritation sur la muqueuse du tube digestif. Si l'on ajoute qu'à ces doses, surtout si l'on a soin de ne point pratiquer l'injection sous-cutanée directement dans les veines, jamais ce médicament ne produit d'action toxique, on aura tous les avantages que présente ce nouveau vomitif, qui doit prendre place désormais dans la thérapeutique, surtout si l'on vient par des recherches ultérieures à remédier aux deux légers inconvénients qu'il présente : son peu de solubilité d'une part, et l'altération rapide de ses solutions de l'autre.

Paris. — Typographie A. Hennuyer, rue d'Arcet, 7.